

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
22. April 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/032896 A1(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/00(74) Anwälte: WILDHACK, Helmut usw.; WILD-  
HACK-JELLINEK, Landstrasser Hauptstrasse 50, A-1030  
Wien (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT2003/000306

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Oktober 2003 (09.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
A 1540/2002 10. Oktober 2002 (10.10.2002) AT(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT  
(Gebrauchsmuster), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY,  
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (Gebrauchsmuster),  
CZ, DE (Gebrauchsmuster), DE, DK (Gebrauchsmuster),  
DK, DM, DZ, EC, EE (Gebrauchsmuster), EE, EG, ES, FI  
(Gebrauchsmuster), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK (Gebrauchsmuster), SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,  
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): GEBRO PHARMA GMBH [AT/AT]; Bahnhofbühl  
13, A-6391 Fieberbrunn (AT).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HESSE, Ernst  
[AT/AT]; Reitliftweg 18, A-6391 Fieberbrunn (AT).  
HANTICH, Gerhard [AT/AT]; Stockerdörfel 25, A-6370  
Kitzbühel (AT). NITSCHMANN, Wolfgang H. [AT/AT];  
Farberweg 17, A-6380 St. Johann i. T. (AT). SCHEIDL,  
Helmut [AT/AT]; Brunnau 1, A-6391 Fieberbrunn (AT).(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NASALLY APPLICABLE PHARMACEUTICAL PREPARATION AND THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: NASAL APPLIZIERBARE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG UND DEREN HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to a novel nasally applicable pharmaceutical preparation based on an aqueous solution, emulsion or the like containing at least one mucous-membrane-resorbing and/or locally active pharmaceutical active ingredient, at least one preserving agent formed from benzalkonium chloride exclusively or in conjunction with other preserving agents, at least one buffer with a pH value of 4-6 and at least one osmotic agent and/or at least one wetting agent, characterized in that said preparation exhibits substantially improved ciliary compatibility, and in that it contains therein a buffer based on malic acid instead of a buffer based on citrate(s), phosphate(s) and acetate (s) which were previously used in the pharmaceutical preparation and which are fully or partially replaced thereby while at the same time maintaining the composition ratios, concentration ratios and amount ratios of active ingredient(s), preserving agent(s), osmotic agent(s) and wetting agent(s). The invention also relates to a method for the production of said preparation and the use of a malic acid buffer in said preparation.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine neue nasal applizierbare pharmazeutische Zubereitung auf Basis einer wässrigen, zumindest einen schleimhaut-resorbierbaren und/oder lokal wirkenden pharmazeutischen Wirkstoff, zumindest ein durch Benzalkoniumchlorid allein oder zusammen mit anderen Konservierungsmitteln gebildetes Konservierungsmittel, zumindest einen den pH Wert auf 4 bis 6 haltenden Puffer sowie weiters zumindest ein Osmotikum und/oder zumindest ein Netzmittel, enthaltenden Lösung, Emulsion od.dgl., welche dadurch gekennzeichnet ist, dass sie eine wesentlich verbesserte Cilienverträglichkeit dadurch aufweist, dass in derselben unter Beibehaltung der für die pharmazeutische Zubereitung jeweils vorgesehenen Zusammensetzungen, Konzentrationen und Mengenverhältnisse von Wirkstoff(en), Konservierungsmittel(n), Osmotikum(a) und Netzmittel(n) anstelle eines in der pharmazeutischen Zubereitung bisher eingesetzten Puffers auf Basis von Citrat(en), Phosphat(en) und/oder Acetat(en) dasselbe (dieselben) teilweise oder vollständig ersetzend ein Puffer auf Basis von Äpfelsäure enthalten ist. Sie betrifft weiters ein Verfahren zur Herstellung der Zubereitung und die Verwendung eines Äpfelsäure-Puffers in der Zubereitung.

WO 2004/032896 A1

BEST AVAILABLE COPY



*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## Nasal applizierbare pharmazeutische Zubereitung und deren Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft flüssige konservierte pharmazeutische Zubereitungen für die Applikation verschiedener Wirkstoffe an bzw. in der oder über die Nase eines Patienten in Form einer Lösung, deren Herstellung sowie die Verwendung eines speziellen Puffersystems für und in den genannten Zubereitungen.

Es existiert eine große Zahl an Arzneimitteln, welche insbesondere in Form von Lösungen und/oder Emulsionen in die Nase eines Patienten appliziert werden können, sei es in Form von Nasentropfen oder in letzter Zeit zunehmend vor allem in Form von Nasensprays. Diese nasal applizierbaren pharmazeutischen Zubereitungen können entweder zur Behandlung bzw. zur Vorbeugung von Erkrankungen an der Nase selbst dienen oder aber sollen zur Aufnahme von Wirkstoffen in den Blutkreislauf führen, damit dieselben ihre Wirkung an anderer Stelle im Körper entfalten.

Als Repräsentanten der erstgenannten Gruppe von nasal applizierbaren Arzneimitteln sind vor allem Mittel bzw. Wirkstoffe gegen Schnupfen, wie Allergiemittel, wie z.B. Cromoglicinsäure, oder Sympathomimetika, wie z.B. Xylometazolin, Tetrazolin, Oxymetazolin, Naphazolin, Phenylephrin, zu nennen.

Ein Beispiel für die zweite Gruppe derartiger Medikamente stellen etwa peptidische Zubereitungen, wie z.B. solche mit Desmopressin als Wirkstoff dar, welches ein wirksames Mittel für die Behandlung von Diabetes insipidus ist.

Die meisten derartigen, als Medikamente vorgesehenen Nasensprays oder Nasentropfen enthalten neben mindestens einem aktiven Wirkstoff

- Stoffe zur Einstellung eines bestimmten osmotischen Druckes (z.B. NaCl) und/oder benetzende bzw. oberflächenaktive Stoffe (z.B. Cremophore), weiters
- Hilfsstoffe zur Stabilisierung des Wirkstoffes bzw. zur Aufrechterhaltung eines bestimmten physiologisch akzeptablen pH-Wertes in der Nase. Für diesen Zweck kommen bis heute fast ausschließlich Phosphat- oder Phosphat/Citrat- oder Citrat-Puffer sowie unter Umständen auch Acetat-Puffer zum Einsatz. Des Weiteren enthalten sie in den meisten Fällen
- Benzalkoniumchlorid als Konservans.

Benzalkoniumchlorid, abgekürzt BAC, wird seit seiner Einführung im Jahre 1935 als wirkungsvolles Antiseptikum bzw. Konservans vielfältig eingesetzt. In der wissenschaftlichen Literatur wird berichtet, dass es auf der Haut und auf den Schleimhäuten gut verträglich sei, da es kaum reizend wirkt, (H. P. T. Ammon, Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen, Kapitel 69: 1211; 1991, Mutschler E., Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Kapitel 9: 642;

1 1997).

Daher wird Benzalkoniumchlorid in breitem Rahmen in Mund- und Rachendefizientien sowie als Wund- und Vaginalspülung eingesetzt. Aufgrund der guten antimikrobiellen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit ist es das am häufigsten eingesetzte Konservierungsmittel, das in Nasensprays und Augentropfen in Verbindung mit einer Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen zum Einsatz kommt.

In zahlreichen Arbeiten wurde jedoch auch darauf hingewiesen, dass durch das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid die Tätigkeit des Flimmerepithels, also des Ciliarapparates der Nasenschleimhaut, welcher für die Aufrechterhaltung der physiologischen Funktion der Nase überaus wichtig ist, erheblich eingeschränkt wird, zum Teil sogar irreversibel (Klöcker und Rudolph, PZ 145 (21) 40-42, 2000; Hofmann, et al. HNO 1998; 46 (2): 146-151; Neugebauer et al., Jahrestagung der Dt. Gesellschaft für die Hals-, Nasen, Ohren- Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, 1998).

Von manchen Behörden in der Europäischen Union wird aus diesem Grund sogar eine massive Einschränkung des Einsatzes dieses Konservierungsmittels vorgeschlagen bzw. gefordert, (Deutsches Bundesinstitut für Arzneimittel, Stufenplanverfahren II, Bundesanzeiger Nr. 120, 3.7.2002), obwohl neben den den Atemapparat direkt betreffenden Schnupfen- und Allergie-Erkrankungen heute auch zahlreiche, oft sogar lebenslang chronische Erkrankungen mit mittels Benzalkoniumchlorid konservierten Nasensprays behandelt werden.

Als einziger Ausweg aus dieser sich aus der durch die negative Beeinflussung des Ciliarapparates durch BAC ergebenden Problematik werden von Konservantien gänzlich freie pharmazeutische Zubereitungen gefordert. Diese sind jedoch mit erheblichem wirtschaftlichem Aufwand verbunden: Es müssen spezielle Nasenspray-Systeme eingesetzt werden, wobei u.a. alle mit der Nasenspray-Lösung in Kontakt kommenden Packmittel und Sprayerteile einer aufwendigen Sterilisation mit hochgiftigen Chemikalien und/oder radioaktiven Strahlen unterzogen werden müssen, was ja auch nicht gerade erwünscht ist.

Im Rahmen eingehender Untersuchungen mit dem Zweck, hier einen gangbaren Ausweg zu finden, hat es sich in durchaus überraschender Weise gezeigt, dass durch Einsatz eines ganz bestimmten, spezifischen - als solches an sich bekannten - Puffersystems zumindest ein Großteil der die Cilien und deren Aktivität schädigenden Wirkung des in seinen sonstigen Eigenschaften als Konservans geschätzten und bewährten BAC aufgehoben werden kann.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine neue nasal applizierbare pharmazeutische Zubereitung auf Basis einer wässrigen, zumindest einen an sich

1 bekannten schleimhaut-resorbierbaren und/oder lokal wirkenden pharmazeutischen  
Wirkstoff, zumindest ein durch Benzalkoniumchlorid allein oder zusammen mit anderen  
Konservierungsstoffen gebildetes Konservierungsmittel, zumindest einen den pH-Wert auf  
4 bis 6 bzw. auf etwa 5 haltenden Puffer sowie weiters zumindest ein Osmotikum und/oder  
5 zumindest ein Netzmittel, enthaltenden Lösung, Emulsion od.dgl., welche  
dadurch gekennzeichnet ist, dass die Zubereitung eine wesentlich  
verbesserte Cilienveträglichkeit dadurch aufweist, dass in derselben bzw. in der ihr  
zugrundeliegenden Lösung, Emulsion od.dgl. unter Beibehaltung der für die  
pharmazeutische Zubereitung jeweils vorgesehenen Zusammensetzungs-,  
10 Konzentrations- und Mengenverhältnisse von Wirkstoff(en), Konservierungsmittel(n),  
Osmotikum(a) und Netzmittel(n) anstelle eines in der pharmazeutischen Zubereitung  
bisher eingesetzten Puffers auf Basis von Citrat(en), Phosphat(en) und/oder Acetat(en)  
- dasselbe (dieselben) teilweise oder vollständig ersetzend - ein Puffer auf Basis von  
Äpfelsäure enthalten ist.

15 Mit der vorliegenden Erfindung liegt der an sich auf dem Gebiet der  
pharmazeutischen Zubereitungen nicht so häufige Fall vor, dass das Wesen derselben  
nicht in einem neuen aktiven Wirkstoff und dessen Einsatz in einem Arzneimittel besteht,  
sondern vielmehr im scheinbar wesentlich weniger spektakulären Bereich eines längst zur  
Routine gewordenen und sich schon lange in der Praxis bewährt habenden Begleitstoffes,  
20 wie eben des in einer Arzneimittel-Zubereitung enthaltenen und für dessen Wirksamkeit  
und Haltbarkeit entscheidenden Puffersystems bzw. in einem in unerwarteter Weise  
positiven Wechsel weg von bewährten und allgemein breit eingesetzten Puffersystemen  
für flüssige pharmazeutische Zubereitungen hin zu einem anderen, in Arzneimitteln  
wesentlich weniger häufig zur Anwendung gelangenden Puffer.

25 Ganz wesentlich zu betonen ist, dass der Vorteil der vorliegenden Erfindung darin  
liegt, dass der Wechsel vom bisherigen Puffersystem auf den nunmehr einzusetzenden  
Äpfelsäure-Puffer ohne Änderung der Mengen-, Konzentrations-  
Zusammensetzungsverhältnisse der anderen Komponenten einschließlich der Wirkstoffe  
30 in den verschiedenen praxisbewährten Arzneimittel-Zubereitungen erfolgen kann, während  
kostspielige Umstellungen und Behördenverfahren eingespart werden können.

35 Was einen schon bekannten Einsatz von Äpfelsäure-Puffern in  
Zusammensetzungen für pharmazeutische und eventuell auch diagnostische Zwecke  
betrifft, ist beispielsweise auf die Lyophilisate von Biomolekülen betreffende WO 98/47490  
hinzuweisen, in welcher neben einer größeren Anzahl verschiedener Puffer auf Basis von  
organischen Säuren auch Äpfelsäure genannt ist, wobei die dort angeführten Puffer zwar  
zur pH-Einstellung dienen, deren Hauptaufgabe jedoch darin besteht, die Bildung von bei

1 Anwendung an sich bekannter Phosphat- oder Citrat-Puffern entstehenden störenden Arginin-Phosphat- oder -Citrat-Proteinaggregaten zu verhindern.

Weiters ist bezüglich der Anwendung eines Äpfelsäure-Puffers in einer oral sublingual bzw. nasal anwendbaren, den Wirkstoff Desmopressin enthaltenden pharmazeutischen Zubereitung die eigene AT 409 081 B1 zu erwähnen, gemäß welcher durch den Einsatz des Äpfelsäure-Puffers, sei es nun zusammen mit wesentlich reduzierten Mengen an Benzalkoniumchlorid als Konservans, sei es unter Ausschluss desselben, eine wesentliche Verbesserung der Stabilität oder pharmazeutischen Zubereitung erzielbar ist.

10 Keine der beiden genannten Druckschriften berührt auch nur im Geringsten die mit der vorliegenden Erfindung gelöste Problematik der hauptsächlich durch das bewährte Konservans Benzalkoniumchlorid verursachten Schädigung des Ciliarapparates der Nasenschleimhaut, die insbesondere dann in hohem Ausmaß von Relevanz ist, wenn eine nasal applizierbare Arzneimittelzubereitung über lange Zeit verabreicht werden muss.

15 Im Sinne der Herabsetzung der die Cilien schädigenden Wirkung dieses Konservierungsmittels und insbesondere auch einer raschen und weitgehenden Regeneration der Cilien-Aktivität nach Applikation der Arzneimittel mit den dasselbe enthaltenden, wie schon oben betont, unterschiedlichsten Arzneimittel-Wirkstoffen bietet sich als einfachste und durchaus wirkungsvolle Ausführungsform racemische Äpfelsäure als pH-Stabilisator und eben die ciliarschädigende Wirkungen weitestgehend hintanhaltendes Agens an. Es kann aber an Stelle von racemischer Äpfelsäure auch enantiomer-reine Äpfelsäure eingesetzt werden.

25 Besonders bewährte Konzentrationsbereiche des Äpfelsäure-Puffers in der neuen pharmazeutischen Zubereitung sind im A n s p r u c h 2 angegeben.

Bewährt haben sich, wie aus dem A n s p r u c h 3 hervorgeht, Äpfelsäure-Puffer, in welchen Natronlauge zur Bildung des Gegenions im Puffersystem zum Einsatz gelangt.

30 Der A n s p r u c h 4 nennt NaCl als im Konnex mit der cilien-freundlichen Wirkung der neuen Arzneimittel-Zubereitungen besonders bewährten osmose-wirksamen Bestandteil.

35 Im A n s p r u c h 5 sind ohne Anspruch auf Vollständigkeit einige Wirkstoffgruppen bzw. spezielle wichtige Wirkstoffe genannt, welche in den erfindungsgemäßen Zubereitungen mit dem Äpfelsäure-Puffer Einsatz finden können.

Einen weiteren wesentlichen Gegenstand der vorliegenden Erfindung bildet das Verfahren zur Herstellung der neuen, nasal applizierbaren pharmazeutischen Zubereitung, dessen Einzelheiten im A n s p r u c h 6 genannt sind, wobei das wesentliche

1 Merkmal dieses Herstellungsverfahrens in dem gezielten Ersatz der bisher zum Einsatz gekommenen - und sich im Zuge der Untersuchungen zur vorliegenden Erfindung als - in Gegenwart von Benzalkoniumchlorid - für die Cilien-Aktivität durchaus gefährlich erweisenden Puffersysteme durch einen Äpfelsäure-Puffer besteht.

5 Die Merkmale der dem Herstellungs-Anspruch 6 nachgeordneten und auf ihn rückbezogenen Ansprüche 7 und 8 sind zu den Merkmalen der schon oben erläuterten Ansprüche 2 bis 6 analog.

10 Ein weiterer wesentlicher Gegenstand der Erfindung besteht in der - wie oben beschrieben - überraschend aufgefundenen und bisher nirgends etwa auch nur andeutungsweise erwähnten Verwendung des auf Äpfelsäure als wesentlichem Bestandteil basierenden Puffersystems anstelle von bisher üblichen Puffern zur Herstellung von cilienverträglichen, nasal applizierbaren pharmazeutischen Zubereitungen, wobei die Einzelheiten hier nicht näher zitiert sind und im Anspruch 9 geoffenbart sind.

15 Was die dem Verwendungs-Anspruch 9 nachgeordneten und auf ihn bezogenen, ebenfalls auf die Verwendung eines Äpfelsäure-Puffers in den in Rede stehenden Arzneimittel-Zubereitungen bezogenen Ansprüche 10 und 11 betrifft, so sind deren Merkmale zu jenen der oben näher erläuterten Ansprüche 2 bis 4 sowie 7 und 8 analog.

20 Schließlich ist noch auf den sich auf die Verwendung des Äpfelsäure-Puffersystems in den neuen pharmazeutischen Zubereitungen sich beziehenden, weiteren Gegenstand der Erfindung hinzuweisen, welcher in seinem vollen Umfang dem Anspruch 12 zu entnehmen ist.

25 Anhand der folgenden Beispiele wird die Erfindung näher erläutert:

#### Allgemeines Beispiel:

30 In einem Standardtest zur Überprüfung der ciliaren Funktion wurde eine klassische nasal zu verabreichende Zubereitung mit einem Phosphat-/Citrat-Puffer und Benzalkoniumchlorid als Konservans jeweils mit einer erfindungsgemäßen Zubereitung mit Äpfelsäure als Puffer und Benzalkoniumchlorid als Konservans verglichen:

35 Bei den dem Vergleich zugrundeliegenden Tests werden Gewebsstücke aus cilien-besetztem Epithel der Trachea von Hühnerembryonen eingesetzt, wobei zu den Einzelheiten des Tests auf S.G. Romejn et al, Int. J. of Pharmac. 135 (1996) 137-145 und van De Donk et al., Rhinology, 20 (1982) 81-87 verwiesen sei.

Wirkstofflösung 1:

0,335 mg/ml Äpfelsäure; 0,168 mg/ml NaOH; 9,115 mg/ml Natriumchlorid;  
0,1 mg/ml Benzalkoniumchlorid; pH: 5,07.

Wirkstofflösung 2:

1,7 mg/ml Zitronensäure; 3 mg Di-Natriumphosphat-dihydrat; 7,5 mg/ml  
Natriumchlorid; 0,1 mg/ml Benzalkoniumchlorid; pH: 5,04.

10	Zubereitung mit Desmopressin als Wirkstoff (n= 6)	Cilienschlagfrequenz nach 15 min. Inkubation, % der Ursprungsfrequenz; Standard- abweichung in Klammern	Reversibilität des Effektes in Ringerlösung (45 min), % der Ursprungsfrequenz; Standard- abweichung in Klammern
	Lösung 1 mit Äpfelsäure-Puffer	33 (13)	74 (15)
15	Lösung 2 mit üblichem Puffer	6 (7)	48 (18)
	Kontrolle mit Ringer- Lösung	101 (6)	102 (3)

Nach 15 min Einwirkung wird die Schlagfrequenz der Cilien durch die Lösung 1 mit  
Äpfelsäure-Puffer deutlich weniger gesenkt als durch die Lösung 2 mit dem üblichen  
Puffer. Danach wird die Selbstreinigung der Nasenschleimhaut simuliert durch  
Auswaschen der jeweiligen Lösungen und Zugabe von Ringer-Lösung über 45 min.  
Danach wird bei der Lösung 1 mit dem Äpfelsäure-Puffer eine deutlich, von 48 auf 74 %  
gesteigerte Wiedererlangung der Cilien-Schlagfrequenz erreicht.

Beispiel 1:

In einem 5 l-Becherglas werden 4900 g Aqua dest. vorgelegt und darin werden  
45,58 g Natriumchlorid, 0,5 g Benzalkoniumchlorid, 1,675 g Äpfelsäure und 5 g  
Xylometazolinhydrochlorid unter Rühren gelöst. Der pH-Wert wird mit 1 N NaOH auf 5,5  
eingestellt. Es wird mit Aqua dest. auf 5 l aufgefüllt und die erhaltene Lösung wird zu  
Nasentropfen bzw. zu einem Nasenspray weiter verarbeitet.

Beispiel 2:

In einem 5 l-Becherglas werden 4900 g Aqua dest. vorgelegt und darin werden  
45,58 g Natriumchlorid, 0,5 g Benzalkoniumchlorid, 1,675 g Äpfelsäure und 2,5 g  
Xylometazolinhydrochlorid unter Rühren gelöst. Der pH-Wert wird mit 1 N NaOH auf 5,5  
eingestellt. Es wird mit Aqua dest. auf 5 l aufgefüllt und die erhaltene Lösung wird zu



1 Nasentropfen bzw. zu einem Nasenspray weiter verarbeitet.

Beispiel 3:

5 In einem 5 l-Becherglas werden 4900 g Aqua dest. vorgelegt und darin werden  
45,58 g Natriumchlorid, 0,5 g Benzalkoniumchlorid, 1,675 g Äpfelsäure und 12,5 g  
Phenylephrinhydrochlorid unter Rühren gelöst. Der pH-Wert wird mit 1 N NaOH auf 5  
eingestellt. Es wird mit Aqua dest. auf 5 l aufgefüllt und die erhaltene Lösung wird zu  
Nasentropfen bzw. zu einem Nasenspray weiter verarbeitet.

10 Beispiel 4:

In einem 5 l-Becherglas werden 4900 g Aqua dest. vorgelegt und darin werden  
45,58 g Natriumchlorid, 0,5 g Benzalkoniumchlorid, 0,67 g Äpfelsäure und 6,25 g  
Phenylephrinhydrochlorid unter Rühren gelöst. Der pH-Wert wird mit 1 N NaOH auf 5  
15 eingestellt. Es wird mit Aqua dest. auf 5 l aufgefüllt und die erhaltene Lösung wird zu  
Nasentropfen bzw. zu einem Nasenspray weiter verarbeitet.

Zusammenfassung der mit den Zubereitungen gemäß den Beispielen 1 bis 4  
erzielten Ergebnisse im Hinblick auf die wesentliche Verbesserung der Cilien-  
Verträglichkeit:

20 Die Zusammensetzung der Referenzlösungen für die Beispiele 1 bis 4 zeigt die  
folgende Tabelle 1:

25

30

35

1 Tabelle 1:

		Referenz 1	Referenz 2	Referenz 3	Referenz 4
	Xylometazolinhydrochlorid	1 mg	0,5 mg		
5	Phenylephrinbase			2,5 mg	1,25 mg
	Natriumdihydrogenph.-Dihydrat	5 mg	5 mg		
	Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat	1,7 mg	1,7 mg		
	Dinatriumhydrogenphosphat			4,6 mg	2,3 mg
10	Zitronensäure.H <sub>2</sub> O			2,6 mg	1,3 mg
	Dinatriumedetat	0,45 mg	0,45 mg		
	Benzalkoniumchlorid	0,1 mg	0,1 mg	0,1 mg	0,1 mg
	Sorbit	21, mg	21, mg	50 mg	60 mg
	Natriumchlorid	5, mg	5, mg		
15	Wasser	Ad 1 ml	Ad 1 ml	Ad 1 ml	Ad 1 ml

Die vergleichenden Ergebnisse bezüglich Cilien-Verträglichkeit sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

20

Tabelle 2:

	Zubereitung	Cilienschlagfrequenz nach 15 min. Inkubation, % der Ursprungsfrequenz; Standardabweichung in Klammern	Reversibilität des Effektes in Ringerlösung (45 min), % der Ursprungsfrequenz; Standardabweichung in Klammern
25	Lösung Beispiel 1	29 (16)	71 (16)
	Lösung Referenz 1	12 (5)	36 (15)
	Lösung Beispiel 2	34 (12)	79 (19)
30	Lösung Referenz 2	18 (6)	41 (11)
	Lösung Beispiel 3	36 (11)	68 (18)
	Lösung Referenz 3	17 (7)	29 (13)
	Lösung Beispiel 4	38 (14)	77 (16)
35	Lösung Referenz 4	15 (8)	40 (14)

1 Nach 15 min Einwirkung wird die Schlagfrequenz der Cilien durch die Beispiellösungen mit  
Äpfelsäure-Puffer deutlich weniger gesenkt als durch die Referenz-Lösungen. Danach wird  
die Selbstreinigung der Nasenschleimhaut simuliert durch Auswaschen der Testlösungen  
und Zugabe einer Ringerlösung über 45 min. Dadurch wird bei den Beispiellösungen mit  
5 Äpfelsäure-Puffer eine deutlich bessere Wiedererlangung der Cilienschlagkraft erzielt, die  
bis über  $\frac{3}{4}$  der Ausgangsschlagkraft (von 100%) erreicht. Dies ist ein sehr guter Wert,  
zumal selbst bei Inkubation der Cilien in physiologischer Kochsalzlösung nach 45 min nur  
55% der Cilien-Ausgangsschlagfrequenz erhalten werden.

10 Beispiel 5:

Zur Herstellung eines Nasensprays mit Benzalkoniumchlorid als  
Konservierungsmittel zur Behandlung von diuretischen Störungen und  
Blutungskrankheiten werden in einem 1 l-Becherglas 990 g Aqua ad. inj. vorgelegt und  
15 darin werden 9,115 g Natriumchlorid, 0,1 g Desmopressinacetat, 0,1 g  
Benzalkoniumchlorid und 0,335 g Äpfelsäure gelöst. Der pH-Wert wird mit 4,2 ml 1 N  
NaOH auf 5 eingestellt, dann wird auf 1 l aufgefüllt, die Lösung wird durch ein Millipak-  
Filter filtriert und in Braunglasflaschen abgefüllt, die mit Pumpenaufsätzen verschlossen  
werden. Die Herstellung der Lösung und deren Abfüllung erfolgt in pharmazeutischen  
20 Produktionsräumen unter keimarmen Bedingungen.

Bei orientierenden Tests mit der Wirkstofflösung des Beispiels 5 wurden zu den in  
in der obigen Tabelle 2 angeführten Resultaten durchaus analoge Ergebnisse hinsichtlich  
wesentlich weniger herabgesetzter Cilien-Aktivität und verbesserter Regeneration der  
25 Cilien erhalten.

Bei weiteren, ebenfalls orientierenden Tests ließen sich ähnliche Ergebnisse mit  
den Wirkstoffen Calcitonin (vom Lachs) zur Behandlung der Osteoporose und  
Cromoglicinsäure zur Behandlung von allergischem Schnupfen erzielen.

30

35

1

## Patentansprüche:

1. Nasal applizierbare pharmazeutische Zubereitung auf Basis einer wässrigen,  
5 zumindest einen an sich bekannten schleimhaut-resorbierbaren und/oder lokal  
wirkenden pharmazeutischen Wirkstoff, zumindest ein durch Benzalkoniumchlorid  
allein oder zusammen mit anderen Konservierungsstoffen gebildetes  
Konservierungsmittel, zumindest einen den pH-Wert auf 4 bis 6 bzw. auf etwa 5  
10 haltenden Puffer sowie weiters zumindest ein Osmotikum und/oder zumindest ein  
Netzmittel, enthaltenden Lösung, Emulsion od.dgl.  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die Zubereitung eine wesentlich verbesserte Cilienveträglichkeit dadurch  
aufweist, dass in derselben bzw. in der ihr zugrundeliegenden Lösung, Emulsion  
15 od.dgl. unter Beibehaltung der für die pharmazeutische Zubereitung jeweils  
vorgesehenen Zusammensetzungs-, Konzentrations- und Mengenverhältnisse von  
Wirkstoff(en), Konservierungsmittel(n), Osmotikum(a) und Netzmittel(n) anstelle eines  
in der pharmazeutischen Zubereitung bisher eingesetzten Puffers auf Basis von  
Citrat(en), Phosphat(en) und/oder Acetat(en) - dasselbe (dieselben) teilweise oder  
20 vollständig ersetzend - ein Puffer auf Basis von Äpfelsäure enthalten ist.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der  
Äpfelsäure-Puffer in derselben in einer Konzentration im Bereich von 1 bis 5 mM/l,  
jeweils bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung, vorliegt.
- 25 3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass  
der Äpfelsäure-Puffer mit Natrium als Gegenion gebildet ist.
- 30 4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch  
gekennzeichnet, dass sie als Osmotikum Natriumchlorid enthält.
5. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch  
gekennzeichnet, dass sie  
35 - zumindest ein Allergiemittel, wie z.B. Levocabastin, Azelastin oder  
Cromoglicinsäure,  
- zumindest ein Sympathomimetikum bzw. Schnupfenmittel, wie z.B. Xylometazolin,  
Tetrazolin, Indanazolin, Phenylephrin, Naphazolin, Tramazolin, Oxymetazolin,

- 1       - zumindest ein Corticoid, wie z.B. Beclometason oder Triamcinolon, und/oder  
      - zumindest ein Peptid bzw. Hormon, wie z.B. Calcitonin, Desmopressin, Gonadorelin,  
          Buserelin, Nafarelin oder Oxytocin,  
      als aktive(n) Wirkstoff(e) enthält.
- 5
6. Verfahren zur Herstellung einer nasal applizierbaren pharmazeutischen Zubereitung  
auf Basis einer zumindest teilweise wässrigen, zumindest einen an sich bekannten  
schleimhaut-resorbierbaren und/oder lokal wirkenden pharmazeutischen Wirkstoff,  
zumindest ein durch Benzalkoniumchlorid allein oder zusammen mit anderen  
10       Konservierungsstoffen gebildetes Konservierungsmittel, zumindest einen den pH-Wert  
auf 4 bis 6 bzw. auf etwa 5, haltenden Puffer, sowie weiters zumindest ein Osmotikum  
und/oder zumindest ein Netzmittel enthaltenden Lösung, Emulsion od.dgl., nach einem  
der Ansprüche 1 bis 5, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass für den Erhalt  
einer derartigen Zubereitung mit wesentlich verbesserter Cilienveträglichkeit
- 15       - bei der Bereitung der der Zubereitung zugrundeliegenden Lösung, Emulsion od.dgl.  
      unter Beibehaltung der für die pharmazeutische Zubereitung jeweils vorgesehenen  
      Zusammensetzungs-, Konzentrations- und Mengenverhältnisse von Wirkstoff(en),  
      Konservierungsmittel(n), insbesondere Benzalkoniumchlorid, sowie Osmotikum(a)  
20       und/oder Netzmittel(n), anstelle eines in der Zubereitung bisher eingesetzten Puffers  
auf Basis von Citrat(en), Phosphat(en) und/oder Acetat(en), - dasselbe (dieselben)  
      teilweise oder vollständig ersetzend - ein Puffer auf Basis von Äpfelsäure eingesetzt  
      wird.
- 25       7. Verfahren nach Anspruch 6, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass  
      - ein Äpfelsäure-Puffer eingesetzt wird, der mit Natrium als Gegenion gebildet ist,  
      und/oder  
      - der Äpfelsäure-Puffer in einer Konzentration im Bereich von 1 bis 5 mM/l, jeweils  
      bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung, eingesetzt wird,
- 30       und/oder  
      - als Osmotikum Natriumchlorid eingesetzt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass die  
pharmazeutische Zubereitung unter Einsatz von
- 35       - zumindest einem Allergiemittel, wie z.B. Levocabastin, Azelastin oder  
      Cromoglicinsäure,  
      - zumindest einem Sympathomimetikum bzw. Schnupfenmittel, wie z.B.

1 Xylometazolin, Tetrazolin, Indanazolin, Phenylephrin, Naphazolin, Tramazolin oder Oxymetazolin,

- zumindest einem Corticoid, wie z.B. Beclometason oder Triamcinolon, und/oder
  - zumindest einem Peptid bzw. Hormon, wie z.B. Calcitonin, Desmopressin,
  - 5 Gonadorelin, Buserelin, Nafarelin oder Oxytocin
- als aktive(r) Wirkstoff(e) hergestellt wird.

9. Verwendung eines Puffers auf Basis von Äpfelsäure für die Herstellung einer nasal applizierbaren - eine wesentlich verbesserte Cilienveträglichkeit aufweisenden -  
10 pharmazeutischen Zubereitung auf Basis einer zumindest teilweise wässrigen, zumindest einen an sich bekannten schleimhaut-resorbierbaren und/oder lokal wirkenden pharmazeutischen Wirkstoff, zumindest ein Konservierungsmittel, welches durch Benzalkoniumchlorid allein oder zusammen mit zusätzlichen  
15 Konservierungsstoffen gebildet ist, zumindest einen den pH-Wert auf 4 bis 6 bzw. auf etwa 5 haltenden Puffer sowie weiters zumindest ein Osmotikum und/oder zumindest ein Netzmittel, enthaltenden Lösung, Emulsion od.dgl., mit der Maßgabe, dass der Puffer auf Basis von Äpfelsäure - bei sonstiger Beibehaltung der für die jeweilige pharmazeutische Zubereitung vorgesehenen Zusammensetzungs-, Konzentrations- und Mengenverhältnisse - anstelle eines in der pharmazeutischen Zubereitung bisher  
20 eingesetzten Puffers auf Basis von Citrat(en), Phosphat(en) und/oder Acetat(en) - dasselbe (dieselben) teilweise oder vollständig ersetzend - eingesetzt wird.

10. Verwendung eines Äpfelsäure-Puffers mit der Maßgabe bzw. mit den Maßgaben,  
25 - dass er mit Natrium als Gegenion gebildet ist und/oder  
- dass er in einer Konzentration im Bereich von 1 bis 5 mM/l, bezogen auf die Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung, eingesetzt wird und/oder  
- dass er zusammen mit Natriumchlorid als Osmotikum eingesetzt wird, für den im Anspruch 9 angegebenen Zweck.

11. Verwendung eines Äpfelsäure-Puffers mit der Maßgabe, dass er zusammen mit  
- zumindest einem Allergiemittel, wie z.B. Levocabastin, Azelastin, Cromoglicinsäure,  
- zumindest einem Sympathomimetikum bzw. Schnupfenmittel, wie z.B.  
35 Xylometazolin, Tetrazolin, Indanazolin, Phenylephrin, Naphazolin, Tramazolin, Oxymetazolin,  
- zumindest einem Corticoid, wie z.B. Beclometason oder Triamcinolon, und/oder

- 13 -

1 - zumindest einem Peptid bzw. Hormon, wie z.B. Calcitonin, Desmopressin,  
Gonadorelin, Buserelin, Nafarelin oder Oxytocin  
eingesetzt wird, für den im Anspruch 9 angegebenen Zweck, gegebenenfalls unter  
Bedachtnahme auf mindestens eine der Maßgaben des Anspruches 10.

5 12. Verwendung eines Puffers auf Basis von Äpfelsäure

in einer zumindest teilweise wässrigen, zumindest einen an sich bekannten  
schleimhaut-resorbierbaren und/oder lokal wirkenden pharmazeutischen Wirkstoff,  
zumindest ein durch Benzalkoniumchlorid allein oder zusammen mit anderen  
10 Konservierungsstoffen gebildetes Konservierungsmittel, zumindest einen den pH-Wert  
auf 4 bis 6 bzw. auf etwa 5 haltenden Puffer, sowie vorzugsweise weiters zumindest  
ein Osmotikum und/oder zumindest ein Netzmittel, enthaltenden, die Basis für eine  
nasal applizierbare pharmazeutische Zubereitung bildenden Lösung, Emulsion od.dgl.  
als Ersatz für die in bisher bekannten, für derartige Zubereitungen vorgesehenen  
15 Lösungen, Emulsionen od.dgl. enthaltenen Puffer auf Basis von Citrat(en),  
Phosphat(en) und/oder Acetat(en) zum Zwecke der Bereitung einer derartigen nasal  
applizierbaren pharmazeutischen Zubereitung mit wesentlich verbesserter  
Cilienverträglichkeit.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 03/00306

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 60394 A (GEBRO PHARMA) 23 August 2001 (2001-08-23) claims 1,2,6,8,11,14 page 12; example 2 -----	1-12



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 December 2003

Date of mailing of the international search report

08/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 03/00306

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0160394	A	23-08-2001	
		AT 409081 B	27-05-2002
		WO 0160394 A1	23-08-2001
		AT 2332000 A	15-10-2001
		AT 253928 T	15-11-2003
		AU 2652001 A	27-08-2001
		CA 2399822 A1	23-08-2001
		CZ 20022686 A3	15-01-2003
		DE 50100958 D1	18-12-2003
		EP 1255557 A1	13-11-2002
		HU 0204550 A2	28-05-2003
		JP 2003529562 T	07-10-2003
		NO 20023875 A	11-10-2002
		SI 21026 A	30-04-2003
		SK 10492002 A3	04-02-2003
		US 2003119728 A1	26-06-2003

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/AT 03/00306

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 A61K9/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 60394 A (GEBRO PHARMA) 23. August 2001 (2001-08-23) Ansprüche 1,2,6,8,11,14 Seite 12; Beispiel 2 -----	1-12
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*&amp;* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  30. Dezember 2003		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  08/01/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Ventura Amat, A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 03/00306

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0160394	A	23-08-2001	AT	409081 B	27-05-2002
			WO	0160394 A1	23-08-2001
			AT	2332000 A	15-10-2001
			AT	253928 T	15-11-2003
			AU	2652001 A	27-08-2001
			CA	2399822 A1	23-08-2001
			CZ	20022686 A3	15-01-2003
			DE	50100958 D1	18-12-2003
			EP	1255557 A1	13-11-2002
			HU	0204550 A2	28-05-2003
			JP	2003529562 T	07-10-2003
			NO	20023875 A	11-10-2002
			SI	21026 A	30-04-2003
			SK	10492002 A3	04-02-2003
			US	2003119728 A1	26-06-2003

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**